MENTIONS LEGALES COMPLETES

LOVENOX 2000 UI anti-Xa/0,2 ml (correspondant à 20 mg/0,2 ml), LOVENOX 4000 UI anti-Xa/0,4 ml (correspondant à 40 mg/0,4 ml), LOVENOX 6000 UI anti-Xa/0,6 ml (correspondant à 60 mg/0,6 ml), LOVENOX 8000 UI anti-Xa/0,8 ml (correspondant à 80 mg/0,8 ml), LOVENOX 10 000 UI anti-Xa/1 ml (correspondant à 100 mg/1 ml), solutions injectables en seringue pré-remplie LOVENOX 30 000 UI anti-Xa/3 ml (correspondant à 300 mg/3 ml) solution injectable en flacon multidose

(*Enoxaparine sodique*)

DENOMINATIONS

LOVENOX 2000 et 4000 UI anti-Xa : solution injectable en seringue pré-remplie ; boîtes de 2 et de 6.
LOVENOX 6000, 8000 et 10 000 UI anti-Xa : solution injectable en seringue pré-remplie ; boîtes de 2 et de 10.
LOVENOX 30 000 UI anti-Xa : solution injectable en flacon multidose ; boîte de 1.

COMPOSITION

Par seringue pré-remplie :	2000 UI anti-Xa/0,2 ml	4000 UI anti-Xa/0,4 ml	6000 UI anti-Xa/0,6 ml	8000 UI anti-Xa/0,8 ml	10 000 UI anti-Xa/1 ml
énoxaparine sodique correspondant à	2000 UI anti-Xa 20 mg	4000 UI anti-Xa 40 mg	6000 UI anti-Xa 60 mg	8000 UI anti-Xa 80 mg	10 000 UI anti-Xa 100 mg
eau p.p.i. q.s.p.	0,2 ml	0,4 ml	0,6 ml	0,8 ml	1 ml

Pour un flacon de 3 ml :
énoxaparine sodique : 30 000 UI anti-Xa correspondant à 300 mg
alcool benzylique, eau p.p.i q.s.p.3 ml

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Cette héparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM)

LOVENOX 2000, 4000 et 30 000 UI anti-Xa :

- Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé.
- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse (séance en général d'une durée ≤ 4heures).

LOVENOX 4000 UI anti-Xa :

- Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë :
  . une insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA ;
  . une insuffisance respiratoire aiguë ;

. ou un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë associé à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux.

LOVENOX 6000, 8000, 10 000 et 30 000 UI anti-Xa :

- Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées, avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.
- Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine.
- Traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association avec un traitement thrombolytique, chez les patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire.

POSOLOGIES ET MODES D'ADMINISTRATION

VOIE SOUS-CUTANEE (en dehors de l'indication en hémodialyse pour LOVENOX 2000, 4000 et 30 000 UI anti-Xa, et de l'indication dans l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST pour laquelle un bolus IV est nécessaire LOVENOX 6000, 8000, 10 000 et 30 000 UI anti-Xa)
Ces présentations sont adaptées à l'adulte

Ne pas injecter par voie I.M.
1 ml de solution injectable correspond environ à 10 000 UI anti-Xa d'énoxaparine.

- Technique de l'injection sous-cutanée :
  LOVENOX 2000, 4000 UI anti-Xa : La seringue pré-remplie est prête pour une utilisation immédiate : ne pas purger la seringue avant injection.
  LOVENOX 6000, 8000, 10 000 UI anti-Xa : La quantité de produit à injecter doit être ajustée en fonction du poids du patient : aussi, le volume éventuellement excédentaire doit être éliminé avant injection. Lorsqu'il n'y a pas de volume excédentaire, ne pas purger la seringue avant injection.
  LOVENOX 30000 UI anti-Xa : Mesurer précisément le volume à injecter en le prélevant dans le flacon avec une seringue graduée et une aiguille appropriée à l'injection sous-cutanée. Pour les flacons multidoses, l'utilisation d'aiguilles de très fin calibre (au maximum 0,5 mm de diamètre) est recommandée

  L'injection sous-cutanée de l'énoxaparine doit être réalisée de préférence chez le patient en décubitus, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche.
  L'aiguille doit être introduite perpendiculairement, et non tangentiellement, sur toute sa longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

- Technique d'injection intra-veineuse (bolus) . Utilisation du flacon multidose de Lovenox 30 000 UI anti-Xa/3ml pour le traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment S-T

  Le traitement est initié avec une injection IV en bolus suivie immédiatement par une injection SC. Le flacon multidose sera utilisé afin de permettre le prélèvement de la dose initiale de 3 000 UI soit 0.3 ml à l'aide d'une seringue graduée de 1 ml (type seringue à insuline). Cette dose d'énoxaparine doit être injectée dans une voie veineuse, sans être mélangée ou administrée avec d'autres médicaments.

Afin d'éviter toute trace d'autre produit, et par conséquent leur mélange à l'énoxaparine, la ligne d'injection doit être rincée avec une quantité suffisante de sérum physiologique ou de solution de glucose avant et après injection IV du bolus d'énoxaparine.
L'énoxaparine peut être administrée sans risque avec une solution normale de sérum physiologique (0,9%), ou une solution de glucose à 5%.
Le flacon multidose permet ensuite de prélever, en milieu hospitalier :
- la dose nécessaire à la première injection SC de 100 UI/kg, réalisée dans le même temps que le bolus IV, puis aux injections SC de 100 UI/kg, à répéter toutes les 12 heures,
- la dose de 30 UI/kg pour injection IV en bolus en cas d'angioplastie coronaire secondaire.

- Recommandation générale
  La surveillance régulière de la numération plaquettaire est impérative pendant toute la durée du traitement en raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) (cf. Mises en garde et précautions d'emploi).

Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie

Ces recommandations s'appliquent en règle générale aux interventions chirurgicales effectuées sous anesthésie générale.
Pour les techniques de rachianesthésie et d'anesthésie péridurale, l'intérêt de l'injection pré-opératoire doit être évalué en raison du risque théorique accru d'hématome intra-rachidien (cf. Précautions d'emploi).

***** *Fréquence d'administration* :
1 injection par jour.

***** *Dose administrée* :
Elle doit être fonction du niveau de risque individuel, lié au patient et au type de chirurgie.

- Situation à risque thrombogène modéré
  Dans le cas d'une chirurgie à risque thrombogène modéré et lorsque les patients ne présentent pas de risque thrombo-embolique élevé, la prévention efficace de la maladie thrombo-embolique est obtenue par une injection quotidienne d'une dose de 2000 UI anti-Xa (0,2 ml).
  Le schéma thérapeutique étudié comporte une première injection effectuée 2 heures avant l'intervention.

- Situations à risque thrombogène élevé

. chirurgie de la hanche et du genou :
La posologie est de 4000 UI anti-Xa (0,4 ml) à raison d'une injection quotidienne.
Le schéma thérapeutique étudié comporte soit une première injection de 4000 UI anti-Xa (dose totale) effectuée 12 heures avant l'intervention, soit une première injection de 2000 UI anti-Xa (moitié de dose) 2 heures avant l'intervention.

. autres situations :
lorsque le risque thrombo-embolique lié au type de chirurgie (notamment cancérologique) et/ou au patient (notamment antécédents de maladie thrombo-embolique) paraît majoré, on peut envisager le recours à une posologie prophylactique identique à celle de l'orthopédie à risque élevé (hanche, genou).

***** *Durée de traitement* :

Le traitement par HBPM, accompagné des techniques habituelles de contention élastique des membres inférieurs, doit être maintenu jusqu'à déambulation active et complète du patient :

. En chirurgie générale, la durée du traitement par HBPM doit être inférieure à 10 jours, en dehors d'un risque thromboembolique veineux particulier lié au patient (cf. Précautions d'emploi, surveillance plaquettaire) ;
. l'intérêt d'un traitement prophylactique en chirurgie orthopédique de hanche par une injection d'énoxaparine à la dose de 4000 UI anti-Xa/jour durant 4 à 5 semaines après l'intervention a été établi.
. Si le risque thromboembolique veineux persiste au-delà de la période de traitement recommandée, il est nécessaire d'envisager la poursuite de la prophylaxie, notamment par les anticoagulants oraux.

Toutefois, le bénéfice clinique d'un traitement à long terme par héparine de bas poids moléculaire ou par anti-vitamine K n'est pas évalué à l'heure actuelle.

Traitement prophylactique en milieu médical

* *Dose administrée* **:**
La posologie est de 40 mg soit 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, à raison d'une injection sous-cutanée par jour.

* *Durée de traitement :*
Le bénéfice du traitement a été établi pour une durée de traitement comprise entre 6 et 14 jours.
Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'efficacité et la sécurité d'une prophylaxie prolongée au-delà de 14 jours. Si les facteurs de risque thromboemboliques persistent, il est nécessaire d'envisager un traitement prophylactique prolongé, notamment par anti-vitamine K.

Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle/hémodialyse

INJECTION PAR VOIE INTRAVASCULAIRE (dans la ligne artérielle du circuit de la dialyse).
Chez les patients bénéficiant de séances d'hémodialyse itératives, la prévention de la coagulation dans le circuit d'épuration extra-rénale est obtenue en injectant une dose initiale de 100 UI anti-Xa/kg dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance.
Cette dose, administrée en bolus intravasculaire unique, n'est adaptée que pour les séances de dialyse de 4 heures ou moins. Elle est susceptible d'être modifiée ultérieurement, en raison de l'importante variabilité intra et interindividuelle.
La dose maximale recommandée est de 100 UI anti-Xa/kg.
Chez les patients hémodialysés à haut risque hémorragique (en particulier dialyses pré ou post-opératoires) ou présentant un syndrome hémorragique en évolution, les séances de dialyse pourront être effectuées en utilisant une dose de 50 UI anti-Xa/kg (abord vasculaire double) ou de 75 UI anti-Xa/kg (abord vasculaire simple).

CTJ (préventif) : pour une seringue de 0,2 ml : 3,88 à 4,06 €
Pour une seringue de 0,4 ml : 7,32 à 7,85 €

Traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP), avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique

Toute suspicion de thrombose veineuse profonde doit être confirmée rapidement par des examens adaptés.

***** *Fréquence d'administration* **:**
2 injections par jour espacées de 12 heures.

***** *Dose administrée* **:**
La dose par injection est de 100 UI anti-Xa/kg.
La posologie des HBPM n'a pas été évaluée en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids supérieur à 100 kg ou inférieur à 40 kg. Il peut apparaître une moindre efficacité des HBPM pour les patients de poids supérieurs à 100 kg, ou un risque hémorragique accru pour les patients de poids inférieur à 40 kg. Une surveillance clinique particulière s'impose.

***** *Durée de traitement des TVP* **:**
Le traitement par HBPM doit être relayé rapidement par les anticoagulants oraux, sauf contre-indication. La durée du traitement par HBPM ne doit pas excéder 10 jours, délai d'équilibration par les AVK inclus, sauf en cas de difficultés d'équilibration (cf. Précautions d'emploi : surveillance plaquettaire). Le traitement anticoagulant oral doit donc être débuté le plus tôt possible.

Traitement curatif de l'angor instable/IDM sans onde Q

L'énoxaparine est administrée en 2 injections sous-cutanées par jour (espacées de 12 heures), de 100 UI anti-Xa/kg chacune, en association avec l'aspirine (posologies recommandées : 75 à 325 mg par voie orale, après une dose de charge minimale de 160 mg).
La durée recommandée de traitement est de 2 à 8 jours environ jusqu'à stabilisation clinique.

Traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association avec un traitement thrombolytique, chez les patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire.

Bolus IV initial de 3000 UI anti-Xa suivi d'une injection SC de 100 UI anti-Xa/kg dans les 15 minutes puis toutes les 12 heures (au maximum 10000 UI anti-Xa pour les deux premières doses SC).
La première dose d'énoxaparine est administrée dans un délai compris entre 15 minutes avant et 30 minutes après le début du traitement thrombolytique (fibrino-spécifique ou non).
La durée recommandée de traitement est de 8 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, si l'hospitalisation est inférieure à 8 jours.

Traitement associé : l'administration d'aspirine doit être instaurée dès que possible après l'apparition des symptômes et poursuivie à une posologie comprise entre 75 mg et 325 mg par jour pendant au moins 30 jours, sauf indication contraire.

En cas d'angioplastie coronaire :
- si la dernière injection SC d'énoxaparine a été faite moins de 8 heures avant l'inflation du ballon, aucune administration supplémentaire n'est nécessaire.
- si la dernière administration SC a été faite plus de 8 heures avant l'inflation du ballon, un bolus de 30 UI anti-Xa/kg d'énoxaparine en IV doit être administré.

Pour améliorer la précision des volumes à injecter, une dilution du produit à 300 UI/ml (soit 0,3 ml d'énoxaparine dilué dans 10 ml) est recommandé (cf tableau ci-dessous).

Tableau des volumes à injecter en cas de dilution effectuée lors d'une angioplastie coronaire :

Poids	**Dose necessaire**	**Volume à injecter si dilution à 300UI/mL (soit 0.3mL d'enoxaparine dilué dans 10 mL)**
kg	UI	ml
45	1350	4,5
50	1500	5
55	1650	5,5
60	1800	6
65	1950	6,5
70	2100	7
75	2250	7,5
80	2400	8
85	2550	8,5
90	2700	9
95	2850	9,5
100	3000	10

Patients âgés de 75 ans et plus : dans le traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST,
Ne pas administrer le bolus IV initial. Administrer une dose de 75 UI anti-Xa/kg en SC toutes les 12 heures (maximum de 7500 UI anti-Xa pour les deux premières injections seulement).

CTJ (curatif) : pour une seringue de 0,6 ml : 7,96 à 9,00 €
pour une seringue de 0,8 ml : 8,85 à 10,04 €
pour une seringue de 1,0 ml : 10,89 à 12,43 €

CONTRE-INDICATIONS

- Quelles que soient les doses (curatives ou préventives) ce médicament NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ dans les situations suivantes :
  - hypersensibilité à l'énoxaparine, à l'héparine ou à ses dérivés incluant les autres HBPM ;
  - antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (ou TIH) grave de type II sous héparine non fractionnée ou sous héparine de bas poids moléculaire (cf. Précautions d'emploi) ;
  - manifestations ou tendances hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase (les coagulations intravasculaires disséminées peuvent être une exception à cette règle, lorsqu'elles ne sont pas liées à un traitement par l'héparine - cf. Précautions d'emploi) ;
  - lésion organique susceptible de saigner ;
  - saignement évolutif cliniquement significatif.

  LOVENOX 30 000 UI anti-Xa/3 ml :
  en raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre-indiqué chez les prématurés et les nouveau-nés à terme

- A dose curative, ce médicament NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ dans les cas suivants :
  - hémorragie intracérébrale ;
  - en l'absence de données, insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la créatinine de l'ordre de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockroft), en dehors de la situation particulière de la dialyse. Dans l'insuffisance rénale sévère, utiliser l'héparine non fractionnée.
    Pour le calcul de la formule de Cockroft, il est nécessaire de disposer d'un poids récent du patient (cf. Précautions d'emploi).
  - de plus, une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées lors d'un traitement curatif par HBPM.

- A dose curative, ce médicament est GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ dans les cas suivants:
  - accident vasculaire cérébral ischémique étendu à la phase aiguë, avec ou sans troubles de la conscience. Lorsque l'accident vasculaire cérébral est d'origine embolique, le délai à respecter est de 72 heures.
    La preuve de l'efficacité des HBPM à dose curative n'a cependant pas été établie à ce jour, quelles que soient la cause, l'étendue et la sévérité clinique de l'infarctus cérébral ;
  - endocardite infectieuse aiguë (en dehors de certaines cardiopathies emboligènes) ;
  - insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 et < 60 ml/min) ;

  De plus ce médicament à doses curatives est GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ, chez tous les sujets quel que soit l'âge, en association avec (cf. Interactions médicamenteuses)
  1. + **l'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires**,
  2. + **les AINS** (*voie générale*),
  3. + **le dextran** 40 (*voie parentérale*).

- A dose préventive, ce médicament est GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ dans les cas suivants :
  - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockroft, cf. Précautions d'emploi);
  - dans les 24 premières heures qui suivent une hémorragie intracérébrale.

  De plus ce médicament à doses préventives est GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ, **chez le sujet âgé de plus de 65 ans**, en association avec (cf. Interactions médicamenteuses)
  1. + **l'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires**,
  2. + **les AINS** (*voie générale*),
  3. + **le dextran 40** (*voie parentérale*).

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI

Bien que les différentes spécialités d'héparines de bas poids moléculaire aient toutes des concentrations exprimées en unités internationales anti-Xa, leur efficacité ne se limite pas qu'à cette activité anti-Xa. Il serait dangereux de substituer le schéma posologique d'une HBPM par celui d'une autre, chaque schéma ayant été validé par des études cliniques spécifiques. Il y a donc lieu d'être particulièrement vigilant et de respecter le mode d'emploi spécifique de chacune des spécialités.

LOVENOX 30 000 UI anti-Xa :

Ce médicament contient 15 mg/ml d'alcool benzylique. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.

Mises en garde

- *Risque hémorragique*
  Il est impératif de respecter les schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement). Dans le cas contraire, des accidents hémorragiques peuvent s'observer, surtout chez les sujets à risque (sujets âgés, insuffisants rénaux...).

  Les accidents hémorragiques graves ont notamment été observés :
  - chez le sujet âgé, notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge,
  - en cas d'insuffisance rénale,
  - en cas de poids inférieur à 40 kg,
  - en cas de traitement prolongé au-delà de la durée moyenne préconisée de 10 jours,
  - en cas de non-respect des modalités thérapeutiques conseillées (notamment durées de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids pour les traitements curatifs).
  - en cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique (cf. Interactions médicamenteuses).

  Dans tous les cas, une surveillance particulière est indispensable chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux, ainsi qu'en cas de traitement prolongé au-delà de 10 jours.
  Pour détecter une accumulation, une mesure de l'activité anti-Xa peut être utile dans certains cas (cf. Précautions d'emploi/Surveillance biologique).

- *Risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH)*
  Devant un patient traité par HBPM (à dose curative ou préventive) qui présente un événement thrombotique, tel que :
  - une aggravation de la thrombose pour laquelle il est traité,
  - une phlébite,
  - une embolie pulmonaire,
  - une ischémie aiguë des membres inférieurs,
  - voire un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral ischémique,

  il faut systématiquement penser à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes (cf. Précautions d'emploi).

- *Utilisation chez l'enfant*
  En l'absence de données, l'utilisation des HBPM chez l'enfant n'est pas recommandée.

- *Prothèses valvulaires cardiaque mécaniques*
  L'utilisation de l'énoxaparine en prophylaxie des accidents thrombo-emboliques chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques n'a pas été spécifiquement étudiée.
  Cependant, des cas isolés de thrombose de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques ont été rapportés chez des patients ayant reçu de l'énoxaparine en prévention des accidents thrombo-emboliques.
  Femme enceintes :
  Dans une étude clinique menée chez des femmes enceintes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques et recevant 100 UI anti-Xa/kg deux fois par jour d'énoxaparine pour réduire le risque d'accident thrombo-embolique, deux femmes sur huit ont développé une thrombose ayant entraîné une obstruction de la valve ayant entraîné la mort maternelle et fœtale. De plus, des cas isolés de thrombose de prothèses valvulaires

cardiaques mécaniques chez des femmes enceintes recevant de l'énoxaparine en prévention des accidents thrombo-emboliques ont été rapportés après commercialisation. Le risque d'accident thrombo-embolique pourrait donc être plus élevé chez ces patientes.

- *Prophylaxie médicale*

- dans le cas d'un épisode aigu d'une maladie infectieuse ou rhumatologique, le traitement prophylactique n'est justifié qu'en cas d'association à au moins un des facteurs de risque thrombo-embolique veineux suivants :
  - ~ âge > 75 ans
  - ~ cancer,
  - ~ antécédents thromboemboliques veineux,
  - ~ obésité,
  - ~ traitement hormonal,
  - ~ insuffisance cardiaque,
  - ~ insuffisance respiratoire chronique ;

- en prophylaxie médicale, l'expérience disponible chez les patients âgés de plus de 80 ans dont le poids est inférieur à 40 kg est très limitée.

Précautions d'emploi

- Hémorragie

  Comme avec tous les anticoagulants, des saignements peuvent se produire (cf. Effets indésirables). En cas de saignement, l'origine de cette hémorragie devra être recherchée, et un traitement approprié devra être mis en place.

- Fonction rénale

  Avant d'instaurer un traitement par HBPM, il est indispensable d'évaluer la fonction rénale et plus particulièrement chez le sujet âgé à partir de 75 ans, en calculant la clairance de la créatinine (Clcr) à l'aide de la formule de Cockroft en disposant d'un poids récent du patient :
  Chez l'homme, Clcr = (140 - âge) x poids / (0,814 x créatininémie) avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/L.
  Cette formule doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.
  Lorsque la créatinine est exprimée en mg/l, multiplier par un facteur 8,8.
  La mise en évidence d'une insuffisance rénale sévère (Clcr de l'ordre de 30 ml/min) contre-indique la prescription d'HBPM dans les indications curatives (cf. Contre-indications).

- Surveillance biologique

* ***Surveillance plaquettaire***

  Thrombopénie induite par héparine (ou TIH)

  Il existe un risque de thrombopénie grave, parfois thrombosante, induite par l'héparine (héparine non fractionnée et moins fréquemment héparines de bas poids moléculaire), d'origine immunologique, dite de type II (cf. Effets indésirables).

  En raison du risque de TIH, une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire, quelles que soient l'indication du traitement et la posologie administrée.
  Pratiquer une numération plaquettaire avant traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement, puis deux fois par semaine pendant la durée usuelle du traitement.

Si un traitement prolongé s'avère nécessaire dans certains cas particuliers (c'est à dire chirurgie de la hanche, deuxième et troisième trimestre des grossesses à risque, cf. Grossesse – Allaitement), le rythme de contrôle sera de 2 fois par semaine, pendant le premier mois de traitement (période de risque maximale) puis porté à une fois par semaine, et cela jusqu'à l'arrêt du traitement.

Une TIH doit être suspectée devant un nombre de plaquettes <100 000/mm^3 et/ou une chute relative des plaquettes de 30 à 50 % sur 2 numérations successives. Elle apparaît essentiellement entre le 5ème et le 21ème jour suivant l'instauration du traitement héparinique (avec un pic de fréquence aux environs du 10ème jour).

Mais elle peut survenir beaucoup plus précocement, lorsque des antécédents de thrombopénie sous héparine existent et des cas isolés ont été rapportés au-delà de 21 jours. De tels antécédents seront donc systématiquement recherchés au cours d'un interrogatoire approfondi avant le début du traitement. En outre, le risque de récidive, en cas de réintroduction de l'héparine, pourrait persister plusieurs années, voire indéfiniment (cf. Contre indications).

Dans tous les cas, l'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence et nécessite un avis spécialisé.
Toute baisse significative (30 à 50 % de la valeur initiale) de la numération plaquettaire doit donner l'alerte, avant même que cette valeur n'atteigne un seuil critique. La constatation d'une diminution du nombre de plaquettes impose dans tous les cas :
1)- un contrôle immédiat de la numération ;
2)- la suspension du traitement héparinique, si la baisse est confirmée, voire accentuée, lors de ce contrôle , en l'absence d'une autre étiologie évidente.
Un prélèvement doit être réalisé sur tube citraté pour réaliser des tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* et des tests immunologiques. Mais, dans ces conditions, la conduite à tenir immédiate ne repose pas sur le résultat de ces tests d'agrégation plaquettaire *in vitro* ou immunologiques, car seuls quelques laboratoires spécialisés les pratiquent en routine et le résultat n'est obtenu, dans le meilleur des cas, qu'au bout de plusieurs heures. Ces tests doivent cependant être réalisés pour aider au diagnostic de cette complication, car en cas de poursuite du traitement héparinique, le risque de thrombose est majeur ;
3)- la prévention ou le traitement des complications thrombotiques de la TIH.
Si la poursuite de l'anticoagulation semble indispensable, l'héparine doit être relayée par une autre classe d'antithrombotiques : danaparoïde sodique ou hirudine, prescrits suivant les cas à dose préventive ou curative.
Le relais par les AVK ne sera pris qu'après normalisation de la numération plaquettaire, en raison du risque d'aggravation du phénomène thrombotique par les AVK.

* ***Relais de l'héparine par les AVK***
Renforcer alors la surveillance clinique et biologique (temps de Quick exprimé en INR) pour contrôler l'effet des AVK.
En raison du temps de latence précédant le plein effet de l'antivitamine K utilisé, l'héparine doit être maintenue à dose équivalente pendant toute la durée nécessaire pour que l'INR soit dans la zone thérapeutique souhaitable de l'indication lors de deux contrôles successifs.

* ***Contrôle de l'activité anti-Xa***
La majorité des études cliniques qui ont démontré l'efficacité des HBPM ayant été conduites avec une dose adaptée au poids et sans surveillance biologique particulière, l'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité d'un traitement par HBPM. Toutefois, la surveillance biologique par détermination de l'activité

anti-Xa peut être utile pour gérer le risque hémorragique dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage.

Ces situations concernent essentiellement les indications curatives des HBPM, en raison des doses administrées, quand existe:

- une insuffisance rénale légère à modérée (clairance estimée selon la formule de Cockroft de l'ordre de 30 ml/min à 60 ml/min) : en effet, contrairement à l'héparine standard non fractionnée, les HBPM s'éliminent en grande partie par le rein et toute insuffisance rénale peut conduire à un surdosage relatif. L'insuffisance rénale sévère constitue quant à elle, une contre-indication à l'utilisation des HBPM aux doses curatives (cf. Contre-Indications) ;
- un poids extrême (maigreur voire cachexie, obésité) ;
- une hémorragie inexpliquée.

A l'inverse, la surveillance biologique n'est pas recommandée aux doses prophylactiques si le traitement par HBPM est conforme aux modalités thérapeutiques conseillées (en particulier pour la durée du traitement), ainsi qu'au cours de l'hémodialyse.

Afin de détecter une possible accumulation après plusieurs administrations, il est le cas échéant recommandé de prélever le sang du patient au pic maximal d'activité (selon les données disponibles), c'est-à-dire environ 4 heures après la 3ème administration, lorsque le médicament est délivré en 2 injections SC par jour.

La répétition du dosage de l'activité anti-Xa pour mesurer l'héparinémie, par exemple tous les 2 à 3 jours, sera discutée au cas par cas, en fonction des résultats du dosage précédent, et une éventuelle modification de la dose d'HBPM sera envisagée.
Pour chaque HBPM et chaque schéma thérapeutique, l'activité anti-Xa générée est différente.
A titre indicatif, d'après les données disponibles, la moyenne observée (± écart-type) à la 4e heure après la 7ème administration pour l'énoxaparine délivrée à la dose de 100 UI anti-Xa/kg/injection 2 fois par 24h, a été de 1,20 ± 0,17 UI anti-Xa/ml.
Cette valeur moyenne a été observée au cours des essais cliniques pour les dosages d'activité anti-Xa effectués par méthode chromogénique (amidolytique).

* ***Temps de céphaline avec activateur (TCA)***
Certaines HBPM allongent modérément le TCA. En l'absence de pertinence clinique établie, toute surveillance du traitement fondée sur ce test est inutile.

• Réalisation d'une rachianesthésie/anesthésie péridurale en cas de traitement préventif par HBPM

- Comme avec les autres anticoagulants, de rares cas d'hématomes intra-rachidiens entraînant une paralysie prolongée ou permanente ont été rapportés lors de l'administration d'HBPM au décours d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale.
  Le risque d'hématome intra-rachidien paraît plus important avec la péridurale avec cathéter, qu'avec la rachianesthésie.
  Le risque de ces événements rares peut être augmenté par l'utilisation post-opératoire prolongée de cathéters périduraux.

- Si un traitement pré-opératoire par HBPM est nécessaire (alitement prolongé, traumatisme) et que le bénéfice d'une anesthésie loco-régionale rachidienne a été soigneusement évalué, cette technique pourra être utilisée chez un patient ayant reçu une injection pré-opératoire d'HBPM, à condition de respecter un délai d'au moins 12 h entre l'injection d'héparine et la réalisation de l'anesthésie rachidienne. Une surveillance neurologique attentive est recommandée, en raison du risque d'hématome intra-rachidien.

Dans la quasi-totalité des cas, le traitement prophylactique par HBPM pourra être débuté dans les 6 à 8 heures qui suivent la réalisation de la technique ou l'ablation du cathéter, sous couvert d'une surveillance neurologique.
Une attention particulière sera portée en cas d'association avec d'autres médicaments interférant avec l'hémostase (notamment anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine).

- Situations à risque
  La surveillance du traitement sera renforcée dans les cas suivants :
  . insuffisance hépatique,
  . antécédents d'ulcères digestifs ou de toute autre lésion organique susceptible de saigner,
  . maladies vasculaires de la choriorétine,
  . en période post-opératoire après chirurgie du cerveau et de la moëlle épinière,
  . la réalisation d'une ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intra-rachidien. Elle devra être différée chaque fois que possible,
  . utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase (cf. Interactions médicamenteuses).

LOVENOX 6000, 8000, 10 000 et 30 000 UI anti-Xa :

* ***Procédures de revascularisation par angioplastie coronaire***
Afin de limiter les risques d'hémorragie en cas d'angioplastie coronaire lors du traitement de l'angor instable, de l'infarctus du myocarde sans onde Q et de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, il est recommandé de se conformer strictement aux intervalles préconisés entre les injections d'énoxaparine. Il est important de réaliser l'hémostase au point de ponction vasculaire après angioplastie coronaire. Si un dispositif d'occlusion est utilisé, le désilet peut être retiré immédiatement. Si une compression manuelle est effectuée, le désilet doit être retiré 6 heures après la dernière injection SC/IV d'énoxaparine. Si le traitement par énoxaparine est poursuivi, l'injection suivante doit être effectuée au plus tôt 6 à 8 heures après le retrait du désilet. Une surveillance du site de ponction doit être effectuée afin de détecter tout signe d'hémorragie ou d'hématome.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.
La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs de risque associés.
Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments sus-cités.

1. Chez le sujet de moins de 65 ans aux doses curatives d'HBPM, et chez le sujet âgé (> 65 ans) quelle que soit la dose d'HBPM.

Associations déconseillées

+ Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires (et, par extrapolation, autres salicylés) :

Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les salicylés).
Utiliser un analgésique antipyrétique non salicylé (type paracétamol).

+ **A.I.N.S.** (voie générale) :
Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).
Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
+ **Dextran 40** (voie parentérale) :
Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire par le Dextran 40).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Anticoagulants oraux :**
Potentialisation de l'action anticoagulante.
Lors du relais de l'héparine par l'anticoagulant oral, renforcer la surveillance clinique.

Associations à prendre en compte

+ **Antiagrégants plaquettaires (autres que acide acétylsalicylique à doses antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires ; AINS) : abciximab, acide acétylsalicylique aux doses anti-agrégantes dans les indications cardiologiques et neurologiques, beraprost, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban :**
Augmentation du risque hémorragique.

2. Chez le sujet de moins de 65 ans aux doses préventives d'HBPM

Associations à prendre en compte

L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majore le risque de saignement. Ainsi, quel que soit l'âge, l'association des HBPM à doses préventives aux anticoagulants oraux, aux antiagrégants plaquettaires (abciximab, AINS, acide acétylsalicylique quelle que soit la dose, clopidogrel, eptifibatide, iloprost, ticlopidine, tirofiban) et aux thrombolytiques doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse :

. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de l'énoxaparine. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Traitement préventif au 1er trimestre et traitement curatif
En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'énoxaparine lorsqu'elle est administrée à dose préventive pendant le premier trimestre de la grossesse ou à dose curative pendant toute la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'énoxaparine à dose préventive pendant le 1er trimestre de la grossesse ou à dose curative pendant toute la grossesse.
Si une anesthésie péridurale est envisagée, il convient, dans la mesure du possible, de suspendre le traitement héparinique, au plus tard dans les 12 heures qui précédent l'anesthésie, pour un traitement préventif.

Une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées lors d'un traitement curatif par HBPM.

Traitement préventif au cours des 2ème et 3ème trimestres
En clinique, l'utilisation de l'énoxaparine à dose préventive au cours d'un nombre limité de grossesses, au cours des 2ème et 3ème trimestres, n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition dans ces conditions.
En conséquence, l'utilisation de l'énoxaparine à dose préventive au cours des 2° et 3° trimestres de la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire.
Si une anesthésie péridurale est envisagée, il convient, dans la mesure du possible, de suspendre le traitement héparinique, au plus tard dans les 12 heures qui précédent l'anesthésie, pour un traitement préventif.

Allaitement :

La résorption digestive chez le nouveau-né étant *a priori* improbable, le traitement par énoxaparine n'est pas contre-indiqué chez la femme qui allaite.

EFFETS INDESIRABLES

- Manifestations hémorragiques : elles surviennent essentiellement en présence :
  * de *facteurs de risque associés* : lésions organiques susceptibles de saigner, certaines associations médicamenteuses (cf. Contre-indications et Interactions médicamenteuses), âge, insuffisance rénale, faible poids
  * *de non respect des modalités thérapeutiques*, notamment durée de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids (cf. Mises en garde / risque hémorragique).

  De rares cas d'hématomes intrarachidiens ont été rapportés lors de l'administration d'héparine de bas poids moléculaire au cours d'une rachianesthésie, d'une analgésie ou d'une anesthésie péridurale.
  Ces événements ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable dont des paralysies prolongées ou permanentes (cf. Précautions d'emploi).
- L'administration par voie sous-cutanée peut entraîner la survenue d'hématomes au point d'injection. Ils sont majorés par le non respect de la technique d'injection ou l'utilisation d'un matériel d'injection inadéquat. Des nodules fermes disparaissant en quelques jours traduisent un processus inflammatoire et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.
- Des thrombopénies ont été rapportées. Elles sont de deux types :
  . les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées (> 100 000/mm^3), précoces (avant le $5^{ème}$ jour) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement,
  . rarement, des thrombopénies immuno-allergiques graves de type II (TIH). Leur prévalence est encore mal évaluée (cf. Mises en garde et Précaution d'emploi).
- Possibilité d'élévation asymptomatique et réversible des plaquettes.
- De rares nécroses cutanées, le plus souvent observées au point d'injection ont été signalées avec les héparines. Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux. La suspension du traitement doit être immédiate.
- Rares manifestations allergiques cutanées ou générales susceptibles, dans certains cas, de conduire à l'arrêt du médicament.
- Le risque d'ostéoporose ne peut être exclu, comme avec les héparines non fractionnées, lors de traitement prolongé.
- Elévation transitoire des transaminases.
- Quelques cas d'hyperkaliémie.
- De très rares cas de vascularites dues à une hypersensibilité cutanée ont été rapportés.

- Très rares cas d'hyperéosinophilie, isolés ou associés à des effets cutanés, réversibles à l'arrêt du traitement.

SURDOSAGE

- Le surdosage accidentel après administration sous-cutanée de doses massives d'héparine de bas poids moléculaire pourrait entraîner des complications hémorragiques.
  En cas d'hémorragie, un traitement par sulfate de protamine peut être indiqué dans certains cas, en tenant compte des faits suivants :
  . son efficacité est nettement inférieure à celle rapportée lors d'un surdosage par l'héparine non fractionnée ;
  . en raison de ses effets indésirables (notamment choc anaphylactique), le rapport bénéfice/risque du sulfate de protamine sera soigneusement évalué avant prescription.
  La neutralisation est dans ce cas effectuée par l'injection intraveineuse lente de protamine (sulfate ou chlorhydrate).
  La dose de protamine utile est fonction :
  . de la dose d'héparine injectée : on peut utiliser 100 UAH de protamine pour neutraliser l'activité de 100 UI anti-Xa d'héparine de bas poids moléculaire, si l'énoxaparine sodique a été administrée dans les 8 dernières heures,
  . du temps écoulé depuis l'injection de l'héparine :
    - une perfusion de 50 UAH de protamine pour 100 UI anti-Xa d'énoxaparine sodique pourra être administrée si l'administration d'énoxaparine sodique a eu lieu plus de 8 heures auparavant, ou si une seconde dose de protamine semble nécessaire.
    - si l'injection d'énoxaparine sodique a eu lieu plus de 12 heures auparavant, il n'est pas nécessaire d'administrer la protamine.

  Ces recommandations concernent des patients à fonction rénale normale lors de doses répétées.
  Néanmoins, il n'est pas possible de neutraliser totalement l'activité anti-Xa.
  Par ailleurs, la cinétique de résorption de l'héparine de bas poids moléculaire peut rendre cette neutralisation transitoire et nécessiter de fragmenter la dose totale calculée de protamine en plusieurs injections (2 à 4) réparties sur 24 heures.
- En cas d'ingestion, même massive, d'héparine de bas poids moléculaire (aucun cas rapporté), aucune conséquence grave n'est, *a priori*, à redouter, compte tenu de la très faible résorption du produit aux niveaux gastrique et intestinal.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

B01 AB05 : ANTI-THROMBOTIQUES

- L'énoxaparine est une héparine de bas poids moléculaire dans laquelle les activités antithrombotiques et anticoagulantes de l'héparine standard ont été dissociées. Elle est caractérisée par une activité anti-Xa plus élevée que l'activité anti-IIa ou antithrombinique. Pour l'énoxaparine, le rapport entre ces deux activités est de 3,6.
- Aux doses prophylactiques, l'énoxaparine n'entraîne pas de modification notable du TCA.

- Aux doses curatives, au pic maximum d'activité, le TCA peut être allongé de 1,5 à 2,2 fois le temps du témoin. Cet allongement est le reflet de l'activité antithrombinique résiduelle.

Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse chez des patients alités pour une affection médicale aiguë :
Une étude randomisée (MEDENOX) en double insu comparant l'efficacité et la tolérance de l'énoxaparine 2000 UI anti-Xa/0,2 ml (20 mg/0,2 ml) et 4000 UI anti-Xa/0,4 ml (40 mg/0,4 ml) à un placebo administrés une fois par jour, par voie sous-cutanée, pendant 6 à 14 jours dans la prophylaxie de la maladie thrombo-embolique veineuse a été réalisée chez 1102 patients, à risque thrombo-embolique veineux considéré comme modéré, alités pour une affection médicale aiguë depuis moins de 3 jours. Ces patients âgés de plus de 40 ans présentaient une insuffisance cardiaque (classe NYHA III ou IV), une insuffisance respiratoire aiguë révélant ou compliquant une insuffisance respiratoire chronique, une maladie infectieuse ou rhumatologique aiguë associée à au moins un autre facteur de risque thrombo-embolique veineux (âge > 75 ans, cancer, antécédents thrombo-emboliques veineux, obésité, varices veineuses, thérapie hormonale, insuffisance cardiaque ou respiratoire chroniques).

Les patients médicaux à haut risque de complication thrombo-embolique veineuse (infarctus du myocarde à la phase aiguë, pathologie cardiaque nécessitant un traitement anticoagulant comme une arythmie ou une pathologie valvulaire, patients intubés ou ayant fait un accident vasculaire cérébral dans les 3 mois) n'ont pas été inclus dans l'étude.

Le critère principal d'efficacité était l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux évalués au 10ème jour (± 4) et définis par la survenue :
. d'une thrombose veineuse profonde (TVP) documentée par phlébographie systématique (83,4 % des patients évaluables) ou par échographie Doppler (16,6 % des patients évaluables) en cas de TVP symptomatique,
. d'une embolie pulmonaire symptomatique non fatale confirmée par angiographie pulmonaire ou scanner spiralé,
. ou d'une embolie pulmonaire fatale.

Une réduction significative de l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux a été observée chez les 866 patients évaluables au 10ème jour (± 4), 16/291 (5,5 %) dans le groupe Lovenox 4000 UI anti-Xa/0,4 ml (40 mg /0,4 ml) versus 43/288 (14,9 %) dans le groupe placebo (p=0,0002). Cet effet est principalement dû à la réduction significative de l'incidence des TVP totales (proximales et distales) 16/291 (5,5 %) dans le groupe Lovenox 4000 UI anti-Xa/0,4 ml (40 mg/0,4 ml) versus 41/288 (14,2 %) dans le groupe placebo (p = 0,0004). Les TVP étaient majoritairement des TVP asymptomatiques (seulement 6 TVP symptomatiques sont survenues). Le bénéfice observé s'est maintenu à 3 mois.
Une reprise de déambulation autonome (> 10 mètres) pendant la période de traitement par Lovenox 4000 UI anti-Xa/0,4 ml (40 mg/0,4 ml), a été observée chez 59 % des patients.
Sur le plan de la sécurité, les hématomes ou ecchymoses de plus de 5 cm au point d'injection ont été significativement plus fréquents dans le groupe Lovenox 4000 UI anti-Xa/0,4 ml/j (40 mg/j) par rapport au placebo.
Cette étude n'a pas montré de différence significative en terme d'efficacité entre le Lovenox 2000 UI anti-Xa/0,2 ml (20 mg /0,2 ml) et le placebo.

Traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association avec un traitement thrombolytique, chez les patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire.

Dans une large étude multicentrique, 20479 patients ayant un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment S-T, ayant reçu un traitement fibrinolytique, ont été randomisés et ont reçu soit de l'énoxaparine à raison d'une injection IV en bolus de 3000 UI

anti-Xa suivie immédiatement d'une dose de 100 UI anti-Xa/kg en SC, puis d'une injection de 100 UI anti-Xa/kg en SC toutes les 12 heures, soit de l'héparine non fractionnée IV à raison d'une injection IV en bolus de 60 UI/kg (maximum 4000 UI), suivie d'une perfusion continue à dose adaptée au temps de céphaline activée. Les injections SC d'énoxaparine ont été effectuée jusqu'à sortie de l'hôpital ou au maximum pendant 8 jours (dans 75% des cas pendant au moins 6 jours). La moitié des sujets recevant l'héparine l'ont reçu pendant une durée inférieure à 48 heures (dans 89,5% des cas ≥36 heures). Tous les patients ont également été traités par de l'aspirine pendant au moins 30 jours. La posologie d'énoxaparine a été ajustée pour les patients âgés de 75 ans ou plus : 75 UI/kg en SC toutes les 12 heures, sans bolus IV initial.

Pendant l'étude, 4716 (23%) patients ont bénéficié d'une angioplastie coronaire réalisée sous traitement anti-thrombotique en aveugle avec les produits étudiés. Les patients ne recevaient pas de dose additionnelle, si la dernière injection SC d'énoxaparine avait été faite moins de 8 heures avant l'inflation du ballon, ou, recevaient une injection IV en bolus de 30 UI anti-Xa/kg si la dernière injection SC d'énoxaparine avait été effectuée plus de 8 heures avant l'inflation du ballon.

L'enoxaparine diminue significativement l'incidence des évènements du critère primaire (critère composite associant les récidives d'infarctus du myocarde et la mortalité toutes causes dans les 30 jours suivant l'inclusion) : 9,9 % dans le groupe énoxaparine versus 12,0 % dans le groupe héparine non fractionnées ($p<0,001$, réduction du risque relatif de 17 %). La fréquence des récidives de l'infarctus du myocarde était significativement plus faible dans le groupe énoxaparine (3.4% versus 5%, $p<0.001$; réduction du risque relatif de 31%). La fréquence des décès était plus faible dans le groupe énoxaparine, sans différence statistiquement significative (6,9% versus 7,5 %, $p=0,11$) entre les groupes.

Le bénéfice de l'énoxaparine sur le critère principal est homogène quel que soit le sous-groupe analysé : l'age, le sexe, la localisation de l'infarctus du myocarde, les antécédents de diabète ou d'infarctus du myocarde, du type de thrombolytique administré et du délai entre les premiers signes cliniques et l'initiation du traitement.

L'énoxaparine a démontrée un bénéfice significatif versus héparine non fractionnée sur le critère primaire d'efficacité, à la fois chez les patients ayant bénéficié d'une angioplastie coronaire dans les 30 jours après inclusion (10,8% versus 13,9%, 23% de réduction du risque relatif) que chez ceux n'en ayant pas bénéficié (9,7% versus 11,4%, 15 % de réduction du risque relatif).

L'incidence des hémorragies majeures à 30 jours est significativement supérieure ($p<0,0001$) dans le groupe énoxaparine (2,1%) versus héparine (1,4%). L'incidence des hémorragies gastro-intestinales était plus élevée dans le groupe énoxaparine (0,5%) versus héparine (0,1%) alors que l'incidence des hémorragies intra-crâniennes était similaire dans les deux groupes (0,8% dans le groupe énoxaparine versus 0,7% dans le groupe héparine).

L'analyse des critères composites mesurant le bénéfice clinique net montre une supériorité significative ($p<0,0001$) de l'énoxaparine versus héparine non fractionnée : réduction du risque relatif en faveur du traitement par énoxaparine de 14% (11,0% versus 12,8%) pour le critère composite décès, récidive d'infarctus du myocarde ou saignements majeurs (critère TIMI) à 30 jours et de 17% (10,1 % versus 12,2%) pour le critère composite décès, récidive d'infarctus du myocarde ou hémorragie intracrânienne à 30 jours.

<u>Propriétés pharmacocinétiques</u>

Les paramètres pharmacocinétiques ont été étudiés à partir de l'évolution des activités anti-Xa et anti-IIa plasmatiques aux doses recommandées (méthodes amidolytiques validées) après administration sous-cutanée unique et répétée et après administration intraveineuse unique.

- *Biodisponibilité* :
  Après injection par voie sous-cutanée, la résorption du produit est rapide et proche de 100 %; l'activité plasmatique maximale est observée entre la 3ème et la 4ème heure. Elle est exprimée en UI anti-Xa et est de 0,18 ± 0,04 (après 2000 UI anti-Xa), 0,43 ± 0,11 (après 4000 UI anti-Xa) - traitement prophylactique et de 1,01 ± 0,14 (après 10 000 UI anti-Xa) - traitement curatif.

  Une injection en IV de 3000 UI anti-Xa en bolus suivie de 100 UI anti-Xa/kg en SC toute les 12 heures entraine un premier pic du taux de Facteur anti-Xa de 1,16 UI/ml (n=16) et une exposition moyenne correspondant à 88% du niveau de l'état d'équilibre. L'état d'équilibre est atteint dès le deuxième jour de traitement.

  La pharmacocinétique de l'énoxaparine semble être linéaire dans l'intervalle de dose recommandé. La variabilité intra-patient et inter-patient est faible. Après des administrations sous-cutanées répétées d'une dose de 4000 UI anti-Xa une fois par jour chez des volontaires sains, l'état d'équilibre est atteint au 2ème jour avec une activité de l'énoxaparine moyenne supérieure d'environ 15% à celle obtenue après une dose unique. Les taux d'activité de l'énoxaparine à l'état d'équilibre sont bien prédits par la pharmacocinétique après administration unique. Après administration sous-cutanée répétée d'une dose de 100 UI anti-Xa/kg 2 fois par jour, l'état d'équilibre est atteint entre le 3ème et le 4ème jour avec une exposition moyenne supérieure d'environ 65% à celle d'une administration unique et avec des valeurs maximales et minimales d'activité anti-Xa d'environ 1,2 et 0,52 UI anti-Xa/ml respectivement. Sur la base de la pharmacocinétique de l'énoxaparine, cette différence à l'état d'équilibre est attendue et se situe dans la zone thérapeutique. Après administration sous-cutanée, l'activité anti-IIa plasmatique est environ 10 fois plus faible que l'activité anti-Xa. L'activité anti-IIa maximale moyenne est observée environ 3 à 4 heures après l'injection sous-cutanée et atteint 0,13 UI anti-IIa/ml après administration répétée d'une dose de 100 UI anti-Xa/kg 2 fois par jour.

  Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre l'énoxaparine et le thrombolytique en cas d'association.

- *Distribution* :
  Le volume de distribution de l'activité anti-Xa de l'énoxaparine est d'environ 5 litres et est proche du volume sanguin.

- *Métabolisme* :
  Il s'effectue essentiellement au niveau hépatique (désulfatation, dépolymérisation).

- *Elimination* :
  Après injection par voie sous-cutanée, la demi-vie apparente d'élimination de l'activité anti-Xa est supérieure pour les héparines de bas poids moléculaire, comparativement aux héparines non fractionnées. L'élimination de l'énoxaparine apparaît monophasique avec une demi-vie d'environ 4 heures après administration unique et jusqu'à environ 7 heures après administration répétée par voie SC.
  Quant à l'activité anti-IIa, elle disparaît plus rapidement du plasma que l'activité anti-Xa avec les héparines de bas poids moléculaire.

L'élimination de l'énoxaparine et de ses métabolites s'effectue par voie rénale (mécanisme non saturable) et par voie biliaire.
La clairance rénale en forme de fragments possédant une activité anti-Xa représente environ 10% de la dose administrée et l'excrétion rénale totale des produits actifs et inactifs 40% de la dose.

- *Populations à risque* :
  * Sujet âgé :
    Chez le sujet âgé, la fonction rénale étant physiologiquement diminuée, l'élimination est ralentie. Cette modification n'a pas d'influence sur les doses et le rythme des injections en traitement préventif tant que la fonction rénale de ces patients reste dans des limites acceptables, c'est à dire faiblement altérée.

    Il est indispensable d'évaluer systématiquement la fonction rénale des sujets âgés de plus de 75 ans par la formule de Cockroft, avant l'instauration d'un traitement par HBPM (cf. Précautions d'emploi).

  * Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min) :
    il peut être utile dans certains cas de contrôler l'activité anti-Xa circulante pour éliminer un surdosage dans les indications curatives (cf. Précautions d'emploi).

  * Hémodialyse :
    L'héparine de bas poids moléculaire est injectée dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, à des doses suffisantes pour éviter la coagulation du circuit.
    Les paramètres pharmacocinétiques ne sont *en principe*, pas modifiés, sauf en cas de surdosage où le passage dans la circulation générale peut donner lieu à une activité anti-Xa élevée, en rapport avec l'insuffisance rénale terminale.

Données de sécurité préclinique

Aucune étude long-terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène de l'énoxaparine.

L'énoxaparine n'était pas mutagène lors des tests *in vitro,* incluant le test d'Ames, le test de mutation ponctuelle au locus TK sur cellules L5178Y (lymphome de souris) et test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains, et lors du test *in vivo* d'aberrations chromosomiques de la moelle osseuse chez le rat.

L'énoxaparine administrée par voie sous-cutanée à des doses inférieures à 20 mg/kg/jour, n'a montré aucun effet sur la fertilité ou la reproduction chez les rats mâles et femelles.

Les études de tératogénicité ont été menées chez les rates et lapines gravides à des doses d'énoxaparine inférieures à 30 mg/kg/jour administrée par voie sous-cutanée.

Il n'a pas été démontré un effet tératogène ou foetotoxique due à l'énoxaparine.

Outre les effets anticoagulants de l'énoxaparine, aucun effet indésirable n'a été mis en évidence lors d'études de toxicité suivantes :

- 15 mg/kg/jour administrée par voie sous-cutanée pendant 13 semaines chez le rat et le chien
- 10 mg/kg/jour administrée par voie sous-cutanée et intraveineuse pendant 26 semaines chez le rat et le singe.

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver à une température ne dépassant pas 25° C et dans son emballage d'origine.
LOVENOX 30 000 UI anti-Xa/3 ml : Après une première utilisation, à conserver à une température inférieure à 25° C au maximum 28 jours.

MODE D'EMPLOI, INSTRUCTIONS CONCERNANT LA MANIPULATION

Pour les seringues pré-remplies avec système de sécurité :
Lovenox est une solution injectable en seringue pré-remplie équipée d'un système de sécurité automatique, destiné à éviter les piqûres accidentelles après injection. Les instructions pour son utilisation sont présentées dans la notice.

Liste I

LOVENOX 2000 UI anti-Xa/0,2 ml :
- AMM 364 683.7 (2004) : 2 seringues avec système de sécurité - 8,11 ∈
- AMM 364 684.3 (2004) : 6 seringues avec système de sécurité - 23,26 ∈

LOVENOX 4000 UI anti Xa/0,4 ml :
- AMM 364 686.6 (2004) : 2 seringues avec système de sécurité - 15,69 ∈
- AMM 364 687.2 (2004) : 6 seringues avec système de sécurité – 43,94 ∈

LOVENOX 6000 UI anti-Xa/0,6 ml :
- AMM 364 690.3 (2004) : 2 seringues avec système de sécurité -18,00 ∈
- AMM 364 692.6 (2004) : 10 seringues avec système de sécurité - 79,59 ∈

LOVENOX 8000 UI anti-Xa/0,8 ml :
- AMM 364 693.2 (2004) : 2 seringues avec système de sécurité - 20,07 ∈
- AMM 364 694.9 (2004) : 10 seringues avec système de sécurité - 88,49 ∈

LOVENOX 10 000 UI anti-Xa/1 ml :
- AMM 364 688.9 (2004) : 2 seringues avec système de sécurité - 24,86 ∈
- AMM 364 689.5 (2004) : 10 seringues avec système de sécurité - 108,86 ∈

Remb. Séc. Soc. (65 %) - Collect.

LOVENOX 30 000 UI anti-Xa/3 ml AMM 561 070.8 (1998) : 1 flacon (verre).
Modèle hospitalier – Collect.

sanofi-aventis france
1-13 bd Romain Rolland
75014 PARIS
Tél : 01 57 63 23 23

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 – Fax : 01 57 62 06 62.

DATE D'APPROBATION/REVISION : Janvier 2009/V2

246 623 - 07/10